

IMIDAZO-ANNELED ISO- AND HETEROCYCLES AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION**Publication number:** RU2076105 (C1)**Publication date:** 1997-03-27**Inventor(s):** KHOLGER KHAJCH [DE]; ADALBERT VAGNER [DE]; KHAJNTS-VERNER KLEEMANN [DE]; KHERMANN GERKHARDS [DE]; BERNWARD SHELKENS [DE] +**Applicant(s):** HOECHST AG [DE] +**Classification:**

- **international:** A61K31/33; A61K31/415; A61K31/4184; A61K31/435; A61K31/4375; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/505; A61P9/10; A61P9/12; C07D235/06; C07D235/08; C07D235/22; C07D235/24; C07D403/10; C07D409/06; C07D471/04; C07D487/04; C07D519/00; A61K31/33; A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/435; A61K31/4353; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/505; A61P9/00; C07D235/00; C07D403/00; C07D409/00; C07D471/00; C07D487/00; C07D519/00; (IPC1-7): A61K31/415; C07D235/00; C07D239/00; C07D403/10; C07D403/10; C07D471/04

- **European:** C07D235/08; C07D409/06; C07D471/04; C07D487/04

Application number: SU19925053022 19920911**Priority number(s):** DE19914130659 19910914; DE19914131325 19910920**Also published as:** EP0533058 (A1) EP0533058 (B1) PT533058 (E) PL171766 (B1) NZ244303 (A)[more >>](#)

Abstract not available for RU 2076105 (C1)

Abstract of corresponding document: **EP 0533058 (A1)**

Compounds of the formula (I) in which the symbols have the following meaning: X represents a monocyclic radical having 3, 4 or 5 ring atoms, R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, R<5>, R<12> and R<13> is, for example, an alkyl radical q is zero or 1 L is, for example, the methylene group A is the radical, for example, of a heterocycle are highly effective as antagonists of angiotensin II receptors. They can be used as pharmaceuticals or diagnostics.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 076 105⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁶ C 07 D 403/10, 471/04, A 61 K
31/415//(C 07 D 403/10, 235:00,
239:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5053022/04, 11.09.1992
(30) Приоритет: 14.09.1991 DE P 4130659.7
20.09.1991 DE P 4131325.9
(46) Дата публикации: 27.03.1997
(56) Ссылки: Патент ЕР N 253310, кл. C 07 D
233/68, 1988.

(71) Заявитель:
Хехст АГ (DE)
(72) Изобретатель: Хольгер Хайч[DE],
Адальберт Вагнер[DE], Хайнц-Вернер
Клееманн[DE], Херманн
Герхардс[DE], Бернвард Шелькенс[DE]
(73) Патентообладатель:
Хехст АГ (DE)

(54) ИМИДАЗО-АННЕЛИРОВАННЫЕ ИЗО- И ГЕТЕРОЦИКЛЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
Использование в качестве
высокоеффективных антагонистов
рецепторов ангиотензина-2. Сущность
изобретения: имидазо-аннелированные изо- и

гетероциклы и способ их получения
алкилированием соответствующего
имидазопроизводного подходящим
алкилирующим агентом. 2 с. и 1 з.п. ф-лы, 1
табл.

RU 2 076 105 C1

R U
2 0 7 6 1 0 5
C 1



(19) RU (11) 2 076 105 (13) C1
(51) Int. Cl. 6 C 07 D 403/10, 471/04, A 61 K
31/415//(C 07 D 403/10, 235:00,
239:00)

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5053022/04, 11.09.1992

(30) Priority: 14.09.1991 DE P 4130659.7
20.09.1991 DE P 4131325.9

(46) Date of publication: 27.03.1997

(71) Applicant:
Khekhest AG (DE)

(72) Inventor: Khol'ger Khajch[DE],
Adal'bert Vagner[DE], Khajnts-Verner
Kleemann[DE], Khermann
Gerkhards[DE], Bernvard Shel'kens[DE]

(73) Proprietor:
Khekhest AG (DE)

(54) IMIDAZO-ANNELATED ISO- AND HETEROCYCLES AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology. SUBSTANCE: method
is carried out by alkylation of suitable

imidazo derivative with suitable alkylating
agent. EFFECT: improves efficiency of the
method. 4 cl, 1 tbl

RU 2 076 105 C 1

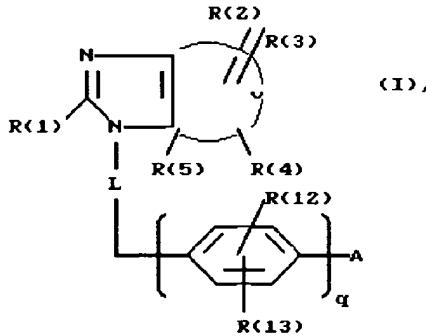
R U
2 0 7 6 1 0 5
C 1

Изобретение относится к имидазо-аннелированному изо- и гетероциклам, способу их получения и к средствам на их основе.

Из ЕР-А 399 731, ЕР-А 399 732, ЕР-А 400 835 и ЕР-А 434 038 известны имидазо-аннелированные, ароматические соединения такие как антагонисты рецепторов ангиотензина II. Однако ни в одной из этих публикаций не описаны соединения, которые одновременно имеют циклически замещенное фенильное кольцо, в качестве заместителя у азота имидазольного кольца и гетероциклический, аннелированный с имидазольным кольцом, точно так же мало известны соединения, несущие аннелированные с имидазолом гомоароматические углеводороды и одновременно бифенильную группу на атоме азота имидазола; так же неизвестны никакие соединения, которые на бифенильной группе несут остаток сульфонилмочевины или сульфонилуретановый остаток.

В настоящее время найдены производные имидазола, которые неожиданным образом являются высокоеффективными антагонистами рецепторов ангиотензина-II, как ин виво, так и также ин витро.

Изобретение касается соединений формулы



Символы имеют следующее значение:

X означает моноциклический остаток с 3, 4 или 5 атомами в кольце или бициклический остаток с 8-10 атомами в кольце, который частично или полностью может быть гидрирован и в котором одна или несколько CH- или CH₂-групп могут быть замещены N, NH или O;

R(1)

1. (C₁-C₁₀)-алкил,
2. (C₃-C₁₀)-алкенил,
3. (C₃-C₁₀)-алкинил,
4. OR (6)
5. (C₃-C₈)-циклоалкил,
6. (C₄-C₁₀)-циклоалкилалкил,
7. (C₅-C₁₀)-циклоалкилалкинил,
8. (C₅-C₁₀)-циклоалкилалкинил,
9. (CH₂/m-B-(CH₂)_n-R(7)

10. бензил,

11. остаток, определяемый под номерами 1, 2, 3 или 9, который монозамещен с помощью CO₂R(6)

12. Остаток, определяемый под номером 1, 2, 3, или 9, где от 1 вплоть до всех H-атомов замещены фтором, или

13. Остаток, определяемый под номером 10, который у фенила замещен 1 или 2 одинаковыми или различными остатками из ряда включающего галоген, (C₁-C₄)-алкосил и нитро; R(2), R(3), R(4) и R(5) одинаковые или различные и означают:

1. водород, галоген, гидроксил, циано, сульфо, формил, бензоил, (C₁-C₈)-ацил, (C₁-C₈)-ацилокси, меркапто, карбоксил, (C₁-C₄)-алкоцикарбонил;

2. линейный или разветвленный, в случае необходимости замещенный, содержащий вплоть до 6 С-атомов алкильный, алкенильный, алкосильный или аллилтио-остаток;

3. арильный, арилалкильный или арилалкенильный остаток, в котором алкильный или алкенильный заместитель, неразветвленный или разветвленный, имеет вплоть до 6 С-атомов, а арильный заместитель означает моноциклический остаток с 5 или 6 атомами в кольце или конденсированные кольца с 8 до 14 атомами в кольце, в которых содержатся один или несколько гетероатомов, как O, N или S, и которые могут быть в случае необходимости замещены,

20 4. остаток -CO-N(R<8>)R<9> или

-N(R<10>)R<11>;

25 R(6)
1. водород,
2. (C₁-C₈)-алкил,

3. (C₃-C₈)-циклоалкил,

4. фенил,

5. бензил или

6. определяемый в п.2 остаток, в котором от 1 вплоть до всех H-атомов замещены фтором;

17) 1. водород,
2. (C₁-C₈)-алкил,

3. (C₃-C₈)-циклоалкил,

4. (C₂-C₄)-алкенил или

5. (C₂-C₄)-алкинил;

40 R(8) и R(9) или R(10) и R(11) или

одинаковые или разные, и означают:

1. водород,

2. (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкенил, незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом или (C₁-C₆)-алкоцилом;

45 3. арил или (C₁-C₆)-алкиларил, где алкильный остаток- моноциклический с 5 или 6 атомами в кольце или бициклический с 8-10 атомами в кольце, в случае необходимости содержит один или несколько гетероатомов, как O, N и S, и замещен 1-им или 2-мя одинаковыми или разными остатками из ряда: галоген, гидрокси, гидроксил, нитро, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкенил, (C₁-C₄)-алканоил, (C₁-C₄)-алканоилокси и CO₂R (6);

55 или

48 R(8) и R(9) или R(10) и R(11) вместе с несущим их N-атомом образуют 2- до 8-членное кольцо, которое насыщено или ненасыщено, может содержать другой гетероатом, выбираемый из группы: N, O и S, и незамещенный или замещенный галогеном, гидроксилом, (C₁-C₄)-алкилом, (C₁-C₄)-алкенилом, (C₁-C₄)-алкоцилом и CO₂R(6);

или

50 R(10) и R(11), или одинаковые или разные, означают ацильный остаток, содержащий до 6

С-атомов, или (C₁-C₆)-алкильный или (C₆-C₁₂)-арильный остаток, которые могут быть в случае необходимости замещены галогеном или (C₁-C₆)-алкильными остатками; L (C₁-C₃) алкандиил;

R(12)- и R(13)-одинаковые или различные, и означают:

1. водород,
 2. галоген,
 3. нитро,
 4. (C₁-C₄)-алкил или
 5. (C₁-C₂) алcoxил;
- q 0 или 1;

A означает или:

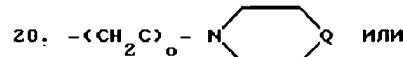
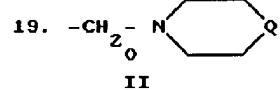
1. остаток гетероцикла с 5-10 атомами в кольце; который может быть моноциклическим или бициклическим, и где вплоть до 9 атомов кольца являются С-атомами; который замещен или замещен вплоть до 6 преимущественно до 3-х, одинаковыми или различными остатками R(14) и R(15),

или

2. бифенильный остаток, который не замещен или замещен вплоть до 4-х, преимущественно до 2-х, одинаковыми или разными остатками R(14) и R(15), причем "A" однако обязательно замещен, по меньшей мере, одним остатком, определяемом для R(15) в п.п. 18, 19, 28, 40 или 42, а q нулю, R(14)-1. галоген,

2. оксо,
3. нитрозо,
4. нитро,
5. амино,
6. циано,
7. гидроксил,
8. (C₁-C₆)-алкил,
9. (C₁-C₄)-алканоил,
10. (C₁-C₄)-алкааноилоксил,
11. CO₂R(6),
12. метансульфониламино,
13. трифторметансульфониламино,
14. -CO-NH-OR (16)
15. -CO₂-NR (17)R (18),
16. -CH₂-OR (18),
17. (C₁-C₄)-гетероарил-(CH₂)_q,

преимущественно 1-тетразолил,
18. (C₇-C₁₃)-ароил,



21. (C₆C₁₂)-арил;

R₁₅ означает:

1. водород,
2. (C₁-C₆)-алкил,
3. (C₃-C₈)-циклоалкил
4. (C₆-C₁₂)-арил,
5. (C₇-C₁₃)-ароил,
6. (C₁-C₄)-алcoxис,
7. (C₁-C₄)-алканоилоксис,
8. (C₁-C₉)-гетероарил,
9. CO₂R (6)-
10. галоген,
11. циано,
12. нитро,
13. NR (17) R (18),

14. гидроксил,

15. -CO-NH-CHR (19) -CO₂R (6),

16. сульфо,

17. -SO₃R (6),

18. -SO₂-NR (18)-CO-NR (17) R (16),

-SO₂-NR (18)-CO-O-R (17), -SO₂N(CO-O-R) (17)₂ или -SO₂-NR (18)-CS-R (17) R (16)

19. -NR (18)-CO-NR (17)-SO₂-CH₂-R (18),

20. -C(CF₃)₂OH,

21. фосфоноокси,

22. -PO₃H₂,

23. -NH-PO(OH)₂,

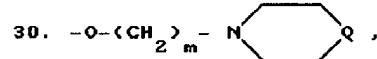
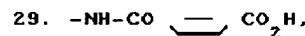
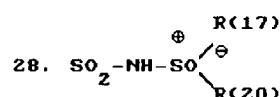
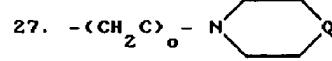
24. -S(O)₂R (17),

25. -CO-R (20),

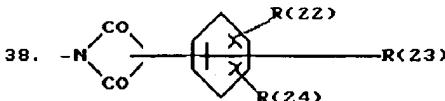
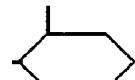
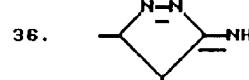
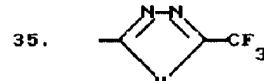
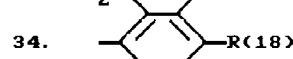
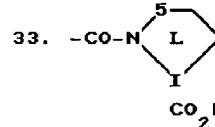
26. $-\text{CO}-\text{NR}(17)\text{R}(16)$,

o

II



31. 5-тетразолил-NH-CO-,
32. -CO-NH-NH-SO₂CF₃,

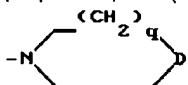


39. -CO-NH-SO₂R (6),

40. -SO₂-NH-CO-R (17),

41. определяемый в п.4 остаток, замещенный 1-м или 2-мя одинаковыми или разными, остатками из ряда: галоген, циано, нитро, R (17) R (18) и гидроксил;

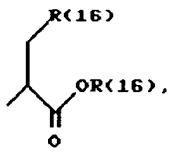
42. R вместе с R (14) означает -CO-NH-SO₂-; R (16), R (17) - одинаковые или различные
 1. водород,
 2. (C₁-C₆)-алкил,
 3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
 4. (C₆-C₁₂)-арил, преимущественно фенил,
 5. (C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)-алкил,
 6. (C₁-C₉)-гетероарил, который частично или полностью может быть гидрирован, преимущественно 2-пиримидинил, 1-пиперидинил или хинукулидинил;
 7. (C₃-C₆)-алконоил;
 8. определяемый под номерами в п.п. 4. 5. 6. 9. 14. 15. 16. 18. 19. или 20, остаток, замещенный 1-м или 2-мя одинаковыми или различными остатками из ряда: гидроксил, метокси, нитро, циано, CO₂R (6), трифторметил, -NR (25) R (26)



9. (C₁-C₉)-гетероарил- (C₁-C₃)-алкил, причем гетероарильная часть частично или полностью может быть гидрирована,

10. определяемый под номером 2 остаток, в котором от 1 вплоть до всех H-атомов могут быть замещены фтором,

11. (C₂-C₆)-алкенил,
12. (C₃-C₈)-циклоалкенил,
13. (C₃-C₈)-циклоалкенил-(C₁-C₃)-алкил,
14. (C₃-C₈)-циклоалкил-(C₁-C₄)-алкил,
15. (C₆-C₁₀)-арил-(C₃-C₆)-алкенил,
16. (C₁-C₉)-гетероарил-(C₃-C₆)-алкенил,
17. (C₃-C₆)-алкинил,
18. (C₆-C₁₀)-арил-(C₃-C₆)-алкинил,
19. (C₁-C₉)-гетероарил-(C₃-C₆)-алкинил,
20. Остаток формулы



причем R (16) не может иметь значение, указанное в п.20.

Стереоцентры могут быть как в R-, так и в S-конфигурации

21. R (16) R (17) вместе с несущим их N-атомом образуют гетероарил, который также частично или полностью может быть гидрирован.

- R (18)
 1. Водород,
 2. (C₁-C₆)-алкил,
 3. (C₃-C₈)-циклоалкил,
 4. (C₆-C₁₂)-арил-(C₁-C₆)-алкил,

преимущественно бензил,

5. фенил или
 6. (C₁-C₉)-гетероарил;

R (19)

1. водород,
 2. (C₁-C₆)-алкил,

3. (C₃-C₈)-циклоалкил,

4. фенил или

5. бензил;

R (20)

1. водород;

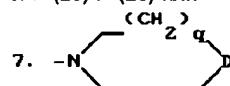
2. (C₁-C₆) алкил,

3. (C₃-C₈)-циклоалкил

4. фенил-(CH₂)_q,

5. OR (19)

6. P (25) P (26) или



7. -N(α) (CH₂)_q D

R (21) означает циано, нитро или CO₂R (18);

R (22) означает CO₂R (6) или CH₂CO₂R (6);

R (23) означает водород, галоген, (C₁-C₄) алкил или (C₁-C₄)-алкоксил;

R (24) означает водород, (C₁-C₄) алкил или фенил;

R (25) и R (26) одинаковые или разные и означают:

1. водород,

2. (C₁-C₄)-алкил,

3. фенил,

4. бензил или

5. α-метилбензил;

I означает NR (23), O или CH₂;

B означает O, NR (18) или S;

T означает:

1. простую связь,

2. -CO-

3. -CH₂-

4. -O-,

5. -S-,

6. -NR (28)-,

7. -CO-NR (28)-,

8. -NR (28)-CO-,

9. -O-CH₂-,

10. -CH₂-O-,

11. -S-CH₂-,

12. -CH₂-S-,

13. -NH-CR (27) R (29)-,

14. -NR (28)-SO₂-,

15. -SO₂-NR (28)-,

16. -CR (27) R (29)-NH-,

17. -CH=CH-,

18. -CF=CF-,

19. -CH=CF-,

20. -CF=CH-,

21. -CH₂-CH₂-,

22. -CF₂-CF₂,

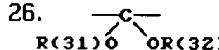
23. -CH(OR) (6)-,

24. -CH(OCOR) (19)-,

25. -C- , или

||

NR(30)



R (27) и R (29) одинаковые или разные и означают:

водород, (C₁-C₅)-алкил, фенил, аллил или бензил;

R (28) означает: водород, (C₁-C₆)-алкил, бензил или аллил;

R (30) означает: 1. R (27) R (28),

2. уреидо,

3. тиоуреидо,

4. толуол-4-сульфонил или

5. бензолсульфониламино;

R (31) и R (32) одинаковые или разные и означают (C₁-C₄)-алкил,

или вместе (CH₂)_q.

Q означает: CH₂, NH, O или S;

p означает: целое число от 1 до 5;

m означает: целое число от 0 до 3;

означает: целое число от 1 до 10;
г означает нуль, 1 или 2;
а также их физиологически совместимых
соляй.

Алкил, алкенил и алкинил могут быть линейными или разветвленными. Соответствующее относится и к производным от них остаткам, как алканоил или алкоокси.

Под циклоалкилом понимают также замещенные алкилом кольца. (C_6-C_{12})-Арил это, например, фенил, нафтил, или бифенил, преимущественно фенил. Соответствующее имеет значение для производимых от них остатков, как ароил или арапкил.

Под (C_1-C_9) гетероарилом понимают, в особенности, остатки, которые производятся от фенила или нафтила, в которых одна или несколько CH-групп заменены N и/или в которых по меньшей мере две соседние CH-группы (при образовании пятичлененного ароматического кольца) заменены S, NH или O. Далее также один или оба атома конденсационного участка бициклических остатков (как в индолизиниле) может быть N-атомом.

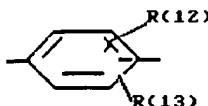
Это например, фуранил, тиенил, пирапопил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиразинил, пириддинил, пирадиазинил, индолил, индазолил, хинолил, ихозинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил.

Под анейлированным гетеробициклом AH, от которого произведен остаток A, понимают, в частности, бициклическую систему с 8-10 атомами в кольце, из которых вплоть до 9 атомов кольца это C-атомы, причем два расположенных рядом друг с другом атома представляют собой общие составные части обоих колец. Одно или оба этих кольца формально производятся от бензола, в котором одна или несколько CH-групп заменены на N, O⁺ и S⁺ и/или в котором две соседние CH-группы [при образовании пятичлененного ароматического кольца] заменены на S, NH или O.

"A" это, например, остаток бензотиофена, бензофурана, индола, изоиндола, индазола, бензимидазола, хинолина, изохинолина, фталазина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, бензтиазола, бензтиазол-1,1-диоксида, кумарина, хромана, бензоксазола, бензозтиазола, бенздзиазина бензтиазола, бензтиазина, бензоксазина имидазо-пиридина, имидазопиридина, имидазопиразина, имидазо-пиридазина, имидазо-тиазола, пиразолопиридина, тиенопиридина и пираполипиридина. Названный гетеробицикл AH может быть также частично или полностью гидрирован. Преимущественно однако кольцо AH остается ароматическим, причем бензанеллированный гетеробицикл AH является особенно предпочтительным.

В случае S-содержащих и/или частично насыщенных остатков бицикла, например, также может быть оксо-замещен, как это имеет место в остатке бенз-1,2,3-триазинона.

Связывание "A" осуществляется от изоциклической или гетероциклической части при 0 нулю через алкандиил-мостик L, а при 1 через одинарную связь, к группе

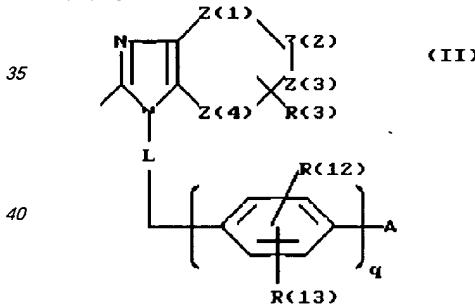


- 5 Под изо- или гетероциклом XH₂, от которого производится моно- или бициклический остаток X, понимают, например, остаток цикlopентана, циклогексана, циклогептана, цикlopентена, циклогексена, циклогептена, бензола, нафтилина, фурана, тиофена, пирапола, пиридина, пириазина, пиридина, пиразина, морфолина, индола, индазола, оксазола, изоаксазола, хинолина, изохинолина, бензтиофена, бензофурана, бензтиазола, бензоксазола, имидазопиридина, имидазопиридина и фурапиридина. Галоген это фтор, хлор, бром и йод.

- 10 Под физиологически совместимыми солями соединений формулы I понимают как их органические, так и неорганические соли, как они описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, I. Auflage Seite 1418 (1985).

- 15 На основании физической и химической стабильности и растворимости для кислотных групп предпочтительными являются соли натрия, калия, кальция и аммония; для основных групп соли с соляной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, карбоновыми кислотами или сульфоновыми кислотами, такими как уксусная, лимонная, бензойная, малеиновая, фumarовая, винная, п-толуольсульфоновая кислоты.

- 20 Предпочтительными соединениями формулы II являются:



- 25 В которой символы имеют следующее значение:

- 30 L(1), L(2), L(3), и L(4):
1. -CH₂-,
2. -CH=

- 35 3. остаток, определяемый под номером 2, причем 1 или 2 метиновые группы замены

- 40 азотом; предпочтительно L(4) N,

- R(1)
1. (C_1-C_{10})-алкил,
2. (C_3-C_{10})-алкенил

3. (C_3-C_{10})-алкинил,
4. (C_3-C_8)-циклоалкил,

5. бензил или

6. бензил, который замещен, как описано выше;

- 45 R (2) и R (3) одинаковые или разные и обозначают:

1. водород,
2. гидроксил,
3. галоген,

4. линейный или разветвленный (C_1-C_6)-алкильный остаток, незамещенный или замещенный одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями из

RU 2076105 C1

RU 2076105 C1

ряда: галоген, гидроксил, (С₁-С₄)-алкоксил, (С₁-С₄)-алкилтио, меркапто;

5. -CO₂R (6);

Т означает простую связь, -O-, -CO-, NHCO- или -OCH₂-, а остальные остатки и заместители определены, как указано выше.

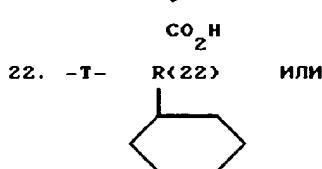
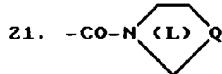
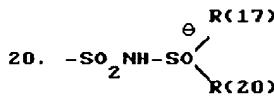
особенно предпочтительными являются соединения формулы II, в которой R (1) означает (C₁-C₇)-алкил, (C₃-C₇)-алкенил или (C₃-C₇)-алкинил;

R (12) и R (13) одинаковые или различные и означают

- водород и (C₁-C₄) алкил;
- R (14) означает: 1. (C₁-C₄) алкил,
- 2. (C₁-C₄)-алкоксил,
- 3. циано,
- 4. амино,
- 5. нитро,
- 6. фтор, хлор или бром,
- 7. (C₁-C₄)-гетероарил CH₂:
- 8. (C₁-C₄)-алканоилокси,
- 9. (C₁-C₄)-алканоил,
- 10. бензоил или
- 11. тетразолил;

R (15) означает:

- 1. (C₁-C₄)-алкил,
- 2. (C₆-C₁₂)-арил,
- 3. (C₁-C₃)-алканоилокси,
- 4. (C₁-C₄)-алкоксил,
- 5. (C₁-C₉)-гетероарил, преимущественно 5-тетразолил,
- 6. циано,
- 7. нитро,
- 8. гидрокси,
- 9. SO₃R (6),
- 10. хлор, бром,
- 11. CO₂R (6),
- 12. CO-NH-R (19),
- 13. CO-R (20),
- 14. SO₂-NR (18)-CO-NR (17) R (16),
- 15. SO₂-NR (18)-CO-O-R (17) или SO₂N(CO-OR (17))₂
- 16. CO-CHR (19)-CH₂H
- 17. (C₁-C₄) алкил CO₂H,
- 18. H-CO-NH-SO₂-CH₂-R (19),

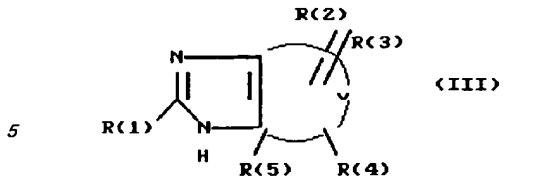


23. R (14) с R (15) вместе -CO-NH-SO₂;
L -CH₂;

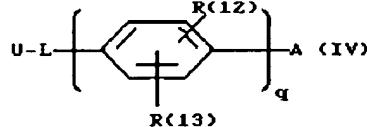
R (18) водород;

R (25) и R (26), независимо друг от друга, означают водород или (C₁-C₄)-алкил, а также их физиологически совместимые соли.

Изобретение касается также способа получения соединений формулы I, который отличается тем, что соединения формулы III



в которой R (1),
R (2), R (3), R (4), R (5) и X имеют
вышеуказанные значения, алкилируют с
помощью соединений формулы IV



15 в которой L, q, R (12), R (13) и A имеют
вышеуказанные значения, а U означает
летучую группу, при необходимости временно
введенные защитные группы снова
отшепляют, а полученные соединения
формулы I при необходимости переводят в
их физиологически совместимые соли.

20 Пригодными летучими группами U
являются предпочтительно нуклеофугные
группы (см. Angew Chem. 7 (1960)), как
галоген, о-толуулсульфонат, мезилат или
трифлат.

25 Способы получения предстадий формулы
III известны из патента США 4 880 8044,
патента ФРГ 3 911 603, Европейских
патентов: EP-A-399 731, EP-A-399 732,
EP-A-400 835, EP-A-400 974, EP-A-415 886,
EP-A-420 237, EP-A-425 921 и EP-A-434 038.

30 Для алкилирования соединений формулы
III пригодны, например, соответствующие
бензилгалогениды, бензилтозилаты,
бензил-мезилаты или бензил-трифлаты или
соответствующие алкилгалогениды,
-тозилаты, -мелзиллаты или -трифлаты.
Получение этих соединений осуществляется,
само по себе, известным образом, например,
путем галогенирования соответствующих
метильных промежуточных соединений. Для
этого используется преимущественно
N-бромускцинимид, см. например, J. Org.
Chem. 44, 4733 (1979) и Helv. Chim. Acta
62, 2661 (1979).

35 Синтез производных бензимидазола,
бензитиофена, имидазо-пиридина и
имидазо-пиrimидина с CH₃-группой у ядра
осуществляется согласно R.P.Dickson et al in
y. Med. Chem. 29, 1937 (1986), E. Abinente
en al, in y. Heterocyclic Chem. 26, 1875,
(1989), A. Koubsook et al in y. Org. Chem.
41, 3399 (1976) и согласно F. Santer et al
in Mh Chem. 99, 715 (1968).

40 Бифенильные производные могут быть
синтезированы, например, исходя из
производных арилбороновой кислоты путем
связывания с замещенными
арилгалогенидами с помощью катализаторов
переходных металлов, в частности, палладия.
Соответствующие реакции описываются -R.
B. Milleret et al (Organometallics 1984, 3,
1261) или A. Zuzuki et al (Synthetic Commun
11 (7)- 513 (1981)).

45 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410

в инертных растворителях при температурах вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя.

Производные сульфонилмочевины (I) можно получать по выбору или из соответствующих сульфонамидов формулы (I) путем взаимодействия с изоцианатами или с 2,2,2-трихлорацетамидными производными пригодного амина, в инертных, высококипящих растворителях, как, например, диметилсульфоксид или из сульфонилуретанов формулы (I) путем воздействия соответствующего амина в инертном, высококипящем растворителе, как, например, толуол, при температурах вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя.

Остаток сульфонамида можно получить, в случае необходимости, исходя из амино-группы, посредством перегруппировки Meerweina. Для этого гидрохлорид амина сначала диазотируют, а потом, в присутствии медного катализатора, вводят во взаимодействие с диоксидом серы в ледяной уксусной кислоте. Последующее воздействие аммиака приводит к сульфонамид-группе.

Алкилирование осуществляется в принципе известными способами аналогичным образом.

Имидазо-аннелированные производные формулы III металлуируют, например, в присутствии основания. Предпочтительные основания это гидриды металлов формулы MN, как гидрид лития, натрия, или гидрид калия, например, в диметилформамиде или диметилсульфоксида как растворителе, или алкоголяты металлов формулы MOR, причем R означает метил, этил, трет-бутил, и реакция осуществляется в соответствующем спирте, диметилформамиде или диметилсульфоксиде. Образованные таким образом соли имидазопроизводных растворяют в аprotонном растворителе, как DMF или DMSO, и разбавляют подходящим количеством алкилирующего реагента.

Альтернативную возможность для депротонирования имидазольных производных представляет собой, например, реакцию взаимодействия с карбонатом калия в DMF или DMSO.

Реакцию взаимодействия осуществляют при температурах ниже комнатной вплоть до температуры кипения реакционной смеси, преимущественно в пределах между +20°C и температурой кипения реакционной смеси, в течение примерно от 1 до 10 ч.

Предложенные согласно изобретению соединения формулы 1 оказывают антагонистическое действие на рецепторы ангиотензина II и поэтому их можно применять для лечения гипертензии, зависимой от ангиотензина-II.

Возможности применения заключаются при лечении таких заболеваний, как сердечная недостаточность, кардио-протекция, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца, артериосклероз, нефропатия, почечная недостаточность, а также сердечно-сосудистые заболевания мозга, как транзисторные ишемические приступы и ковоизлияние в мозг.

Ренин это протеолитический фермент из класса аспартилпротеаз, который как следствие различных стимулов (уменьшение объема, дефицит натрия, стимуляция

В-рецепторов) окологломеруллярными клетками почек выделяется в круг кровообращения. Там он отщепляет выделившийся из печени ангиотензиногена дексапептил ангиотензина-1. Последний благодаря "превращающим ангиотензин ферментам" (ACE) переводится в ангиотензин-II. Ангиотензин II играет существенную роль при регуляции кровяного давления, так как он непосредственно повышает кровяное давление вследствие ангiosпазма. Дополнительно он стимулирует секрецию альдостерона из надпочечника и повышает таким образом через подавление выделения натрия внеклеточный объем жидкости, что в свою очередь, способствует повышению кровяного давления.

Пострецепторные действия это стимуляция фосфоинозитолового обмена (выделение Ca^{2+}), активация протеинкиназы С и способствование гормональным рецепторам, зависимым от AMP.

Сродство соединений формулы I к рецептору ангиотензина II можно определять путем измерения вытеснения ^{125}I -ангиготензина-II

или 3H -ангиготензина-II рецепторов в зону гломерулозных мембранных надпочечников крупного рогатого скота. Для этого препарированные мембранны сусpendingируют в буфере при pH 7,4. Для того, чтобы предотвратить деградацию радиолиганды во время инкубации добавляют апротинин, ингибитор цептидазы. Дополнительно применяют приблизительно 1400 срт изотопного индикатора с удельной активностью 74 ТБк (ммоль) продается фирмой "Amersham Buchler" и такое количество рецепторного протеина, который связывает 50% изотопного индикатора.

Реакция начинается в результате добавления 50 мкл мембранный супспензии к смеси 100 мкл буфера + апротинин; 50 мкл буфера с ангиотензином-II или без него или рецепторного антагониста и 50 мкл изотопного индикатора. После инкубационного периода в 60 мин, при температуре 25°C связанный и свободный радиолиганд отделяют путем фильтрационного анализа с помощью фильтров whatmann (R) GF/C на Skatron^R (Skatron) накопителе клеток.

Неспецифические связывания предотвращаются путем обработки фильтров с помощью 0,3% полизиэтиленимина, pH 10 (Sigma, N 3143). На основе измерения радиоактивности в гамма сцинтилляционном счетчике определяют интенсивность вытеснения радиолиганда рецептором. IC₅₀ величины, которые обозначают концентрацию ингибитора, с тем, чтобы вытеснить 50% лиганда, определяют согласно Chem. et al. Theor. Biol, 59, 253 (1970).

Для соединений формулы (I) они находятся в диапазоне 1×10^{-4} - $1 \times 10_{-9} M$.

Альтернативно можно определить сродство соединений формулы I к рецептору ангиотензина-II в результате измерения вытеснения ^{125}I -ангиготензина-II или 3H -ангиготензина-II препаратаций рецепторов из различных органов (печень, легкие, надпочечники, мозг, и т.д.).

Для этого препарированные мембранны сусpendingируют в инкубационном буфере (20

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

2 0 7 6 1 0 5 C 1

мМ Трис), содержащем 135 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 10 мМ Mg Cl₂, 5 мМ глюкозы, 0,2% альбумина сыворотки крупного рогатого скота, а также ингибиторы протеазы PMSF 0,3 мМ и бациллина 0,1 мМ) и вместе с радиоактивно маркированным ангиотензином-II и различными концентрациями испытуемых соединений инкубируют 90 мин при температуре 25°C. После этого связанный и свободный радио-лиганд разделяют в результате фильтрации через микростекловолокнистый фильтр (JF 51, Schleicher Schiill) на накопителе клеток (SKATRON).

Измерением связанной с рецептором радиоактивности на фильтрах посредством бета или гамма спектрометра определяют степень вытеснения радиолиганда рецептора испытуемыми соединениями. Интенсивность вытеснения радиолиганда рецептора испытуемыми соединениями указывается через IC₅₀, т.е. концентрацию ингибитора, которая вытесняет 50% связанного радиолиганда рецептору. Расчет IC₅₀-величин осуществляется посредством PC-математического обеспечения (LIGAND, G. A.Mcpherson 1985, Elsinier-BiosoFT, 68 Hills Road, Cambridge CB 2IL, UK). Измеренный для соединений формулы (I) IC₅₀ величины находятся в диапазоне 1x10⁻⁵ до 1x10⁻¹¹ М.

Для определения антагонистического действия соединений формулы (I) ин виво их ингибирующий эффект на индуцированное ангиотензином-II повышение кровяного давления можно измерять на демиелинизированных Sprague Dawley - крысах (Mollegard, Danemark). Повышение кровяного давления измеряется на Aorta carotis. Внутривенное введение осуществляется в вену пениса. После препарирования животного и 20-минутного времени выдержки для стабилизации гемодинамических параметров осуществляют 3 следующие друг за другом инъекции 10, 30 и 100 нг ангиотензина-II в 0,1 мл водного раствора через интервалы в 5 мин. Соединения формулы (I) растворяют в дистиллированной воде, возможно при добавлении 10%-го этанола и/или оснований -(pH<10) или кислот (pH>3), и вводят в дозах 1-300 мкг/rq/ кг внутривенно или 5-100 мкг/кг интранадуоденально.

При интранадуоденальном введении инъекции ангиотензина-II осуществляют через 20, 40 и 60 мин, в то время как при внутривенном введении - осуществляется последовательно с интервалом через 10 мин. Соединения формулы (I) являются особенно эффективными в диапазоне 1-300 мкг/кг внутривенно или 5-300 мкг/кг интранадуоденально.

Изобретение относится также к фармацевтическому составу, состоящему из соединения формулы I и других биологически активных веществ, как, например, мочегонных средств или нестероидальных противоспазмических биологически активных веществ. Соединения формулы (I) можно применять также и в качестве диагностики для ренин-ангиотензин-системы.

Фармацевтические препараты содержат эффективное количество активного вещества формулы (I) и возможные другие активные

вещества вместе с неорганическим или органическим носителем, используемым в фармацевтических целях. Применение может осуществляться через нос, внутривенно, подкожно или перорально. Дозировка активного вещества зависит от вида теплокровного веса тела, возраста и от рода введения.

Фармацевтические препараты данного изобретения получают известными способами растворения, смешения, гранулирования или дражирования.

Для оральной формы применения активные соединения смешивают с обычными для этого добавками, как носители, стабилизаторы или инертные разбавители и посредством обычных методов перерабатывают в природные формы введения, такие как таблетки, драже, разъемные капсулы, водные спиртовые или масляные суспензии или водные, спиртовые или масляные растворы. В качестве инертных носителей можно применять, например, гуммиарабик, магнезию, карбонат магния, фосфат калия, лактозу, глюкозу, стеарилфумарат магния или крахмалы, особенно кукурузный крахмал. При этом можно осуществлять приготовление в виде сухого или влажного гранулята. В качестве масляных носителей или растворителей можно рассматривать, например, растительные или животные масла, такие как подсолнечное масло или рыбий жир.

Для подкожного и внутривенного применения активные соединения или их физиологически совместимые соли, желательно, вместе с обычными для этого веществами, такими как агенты растворения, эмульгаторы, или другие вспомогательные вещества, переводят в растворы, суспензии или эмульсии. В качестве растворителей принимают во внимание, например, воду, физиологический раствор поваренной соли или спирты, например, этанол, пропандиол или глицерин; наряду с этим также растворы сахара, такие как глюкоза или растворы маннита, или также смесь из различных названных растворителей.

Согласно вышеуказанному способу были определены, например, для соединений примеров 1, 2, 3, 15, 19, 27, 31 и 51, следующие IC₅₀ величины:

П р и м е р IC₅₀/nM/

1 78

2 65

3 149

50 15 0,8

19 0,74

27 1,1

31 0,48

51 1,8

Перечень сокращений:

DCI десорбционно-химическая ионизация

ДМФ N,N-диметилформамид

EE атилацетат

FAB Fast Atom Bombardment-бомбардировка быстрыми

атомами

h час (часы)

Нер п-гептан

Min минута (минуты)

NBS N-бромсукцинимид

RT комнатная температура

Пример 1

2-н-Бутил-1-/2-карбокси-3-хлор-бензо/b/тио

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

C 1 0 5 6 7 0 2 R U

- фен-6-ил/
метил-/1Н-бензимидазол-7-карбоновая
кислота
- а) Амид 2-карбокси-6-нитро-бензойной
кислоты
30 г (0,155 моль) ангидрида
3-нитрофталовой кислоты вносят порциями в
180 мл концентрированного раствора
аммиака и полученный раствор нагревают при
перемешивании в течение 45 мин. при
температуре 100°C. Выпаривают на
ротационном испарителе, дважды перегоняют
вместе с толуолом, а остаток высушивают в
глубоком вакууме. Перемешивают его с
этилацетатом, осадок бежевого цвета
отсасывают и высушивают в вакууме над
 P_2O_5 . Получают 31,8 г целевого соединения.
- Температура плавления: 180°C
 Rf /SiO_2 , CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1/ 0,3
 $MS/DCI/ 211 /M + H/$
- б) 2-Амино-3-нитро-бензойная кислота
31 г (0,147 моль) соединения из примера
1а растворяют в 50 4 н натрового щелока и
100 мл воды, добавляют 150 мл раствора
гипохлорида натрия /избыток по отношению к
КІ крахмальной бумаге/ и полученный раствор
нагревают в течение 60 мин при температуре
100°C. После окончания реакции охлаждают,
разбавляют с помощью 250 мл насыщенного
раствора Na_2CO_3 и 400 мл насыщенного
раствора KH_2PO_4 , устанавливают
рН-значение раствора 3 с помощью 4н HCl
/концентрированной HCl и продукт
экстрагируют трижды по 500 мл
этилацетатом. После высушивания над
 $MgSO_4$, концентрирования и перемешивания
с димопропиловым эфиром получают 18 г
целевого соединения.
- Температура плавления: 188 194 °C
 Rf /SiO_2 , CH_2Cl_2/CH_3OH 1:1/ 0,7
 $MS /DCI/ 183 /M+H/$
- с). Метиловый эфир
2-амино-3-нитро-1-бензойной кислоты
18 г /99 ммоль/ Соединения из примера 1b/
в 200 мл метанола вместе с 20 мл
тионилхлорида перемешивают в течение 48 ч
при температуре кипения с обратным
холодильником. Реакционный раствор
выпаривают в ротационном испарителе,
остаток обрабатывают 400 мл насыщенного
раствора Na_2CO_3 , трижды экстрагируют
этилацетатом, соединенные органические
фазы промывают разбавленным раствором
 Na_2CO_4 и насыщенным раствором $NaCl$,
высушивают над Na_2SO_4 и концентрируют.
Хроматографический анализ над SiO_2 с
помощью ЕЕ/Нер 9:1 и 7:33 дает 11,5 г
целевого соединения. Температура
плавления: 86-88°C
 Rf /SiO_2 , ЕЕ/Нер 1:1/ 0,5
 $MS /DCI/ 197 /M + H/$
- д) Метиловый эфир
2-/M-/н-пентаноил/амино-/3-нитро бензойной
кислоты
7 г /35,5 ммоль/ соединения из примера 1
c/ в 50 мл хлорангидрида валериановой
кислоты в течение 1 ч при 110°C.
Концентрируют досуха, остаток в эфире
обрабатывают в течение 30 мин
активированным углем, фильтруют,
концентрируют и подвергают
хроматографической очистке на
 SiO_2 посредством ЕЕ/Нер 2:8. Получают 5,8 г
целевого соединения.
- Температура плавления: 66-69°C
 Rf /SiO_2 , ЕЕ/Нер 1:1 0,4
 $MS /DCI/ 281 /M + H/$
- е)
6-Бром-метил-3-хлор-2-метоксикарбонил-бенз
o/b/-тиофен
2,5 г /10,4 ммоль/
Х-хлор-2-метоксикарбонил-б-метилбензо/b/ти
офена/ полученного согласно J, Org.Chem. 41,
3399 /1976/ кипятят с обратных
холодильником в 150 мл хлорбензола с 1,87
NBS и 420 мг дibenзоилпероксида в течение
5 ч. После отгонки хлорбензола в
ротационном испарителе полученный остаток
обрабатывают ЕЕ, ЕЕ-раствор промывают
насыщенным раствором $NaPCO_3$, 10%-ным
раствором Na_2SO_3 и насыщенным раствором
высушивают над Na_2SO_4 и концентрируют.
Хроматография на SiO_2 с помощью ЕЕ/Нер
1:2 дает 2,28 г целевого соединения.
- 20 Температура плавления: 143 145°C
 Rf /SiO_2 , ЕЕ/Нер 1:20/ 0,3 -
 $MS /DCI/ 319, 321 /M+H/$
- ф) Метиловый эфир
2-/N-/н-пентаноил/-//3-хлор-2-
метоксикарбонилбензо/b/-тиофен-6-ил/метил/
/амино-3-нитробензойной кислоты/
800 mg /2,86 ммоль/ соединения из
примера 1d/ растворяют в 5 мл абс. ДМФ,
смешивают с K_2CO_3 в количестве 395 mg и
смесь перемешивают в течение 10 мин при
комнатной температуре. Прикалывают
раствор 913 mg соединения из примера 1e в
20 мл абс. ДМФ, и реакционный раствор
перемешивают в течение ночи при комнатной
температуре. ДМФ удаляют затем в вакууме,
остаток обрабатывают ЕЕ, ЕЕ-фазу
промывают водой, разбавленным,
насыщенным раствором $NaHCO_3$ и
насыщенным раствором $NaCl$ высушивают
над Na_2SO_4 и концентрируют. Хроматография
на SiO_2 с помощью ЕЕ/Нер 1:2 дает 860 mg
титульного соединения.
- 40 Rf /SiO_2 , ЕЕ/Нер 1:2 0,3
 $MS /FAB/ 519 /M + H/$
- g) /Метиловый эфир
2-Н-бутил-1-//3-хлор-2-метоксикарбонилбензо/
b/
/тиофен-6-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карб
новой кислоты
450 mg /0,85 ммоль/ соединения из
примера 1f/ гидрируют в 50 мл этанола в
течение 1 ч в присутствии никеля Ренея.
Катализатор отфильтровывают. Фильтрат
концентрируют досуха, полученный остаток в
10 мл ЕЕ/изопропанол /1:1/ и 10 мл
насыщенного HCl ЕЕ-раствора перемешивают
в течение 30 мин при температуре 50°C.
После концентрирования и кристаллизации из
метанола получают 190 mg целевого
соединения.
- 50 Температура плавления: 167-170 °C
(разложение)
- 55 Rf /SiO_2 , $CH_2Cl_2/ CH_3OH /NH_4OH$ 49/ 1
/0,1/ 0,3
 $MS /DCI/ 471 /M + H/$
- 60 h) 2-Н-Бутил-1-//2-карбокси-3-хлор-бензо/
b /тиофен-6-ил/
метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая
кислота
185 mg /0,39 ммоль/ соединения из
примера 1g/ растворяют в 10 мл этанола,

RU 2076105 C1

добавляют 1 мл H_2O и 1 мл конц. NaOH , и полученный раствор перемешивают в течение 3ч при комнатной температуре. Этанол удаляют в вакууме, устанавливают pH водного раствора на 3 посредством ледяной уксусной кислоты, и выпавший осадок отсасывают. После сушки в высоком вакууме получают 100 мг целевого соединения в виде белых кристаллов. Температура плавления: > 260°C.

Rf / SiO_2 , EE/ CH_3OH 2/1 0,18

Ms /FAB/ 443 /M + H/

Пример 2

2-Н-Бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Этиловый эфир

а) 2-Бензоил-2-бром-уксусной кислоты 25 мл (0,144 моль). Этолового эфира бензоилуксусной кислоты растворяют в 50 мл CCl_4 , при температуре 5°C при капывают 8,5 мл брома, и раствор коричневого цвета перемешивают в течение 1 ч при 5°C, в течение 3 ч при комнатной температуре и в течение 2 ч при температуре 60°C. Осуществляют концентрирование досуха, остаток обрабатывают EE, EE-раствор промывают 10%-ным раствором Na_2SO_3 насыщенным раствором NaCl высушивают над MgSO_4 , концентрируют и высушивают в высоком вакууме. Получают 38 г титульного соединения в виде масла красного цвета.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 1/6/ 0,28.

MS /DCI/ 271, 273 /M + H/.

б) Этиловый эфир
7-метил-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-3-карбоновой кислоты

38 г /0,14 моль/ соединения из примера 2a/ и 15,2 г 2-амино-4-метил-пиридина перемешивают в этаноле в течение 8 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Концентрируют досуха, остаток разбавляют насыщенным раствором Na_2CO_3 , многократно экстрагируют с помощью EE, объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором NaCl , высушивают над Na_2SO_4 и концентрируют. Хроматография на SiO_2 с EE/Hep 2:1 дает 12,2 г целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 2:1/ 0,3

MS /DCI/ 281 /M + H/.

в) Этиловый эфир
7-бромометил-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-3-карбоновой кислоты

3 г /10,7 ммоль/ соединения из примера 2b бромируют с помощью 1,27 г NBS и 150 мг бензоил-пероксида в соответствии со способом, указанным в примере 1e. Получают 1,2 г целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 1/2 0,2

Ms /DCI/ 359, 361 /M + H/.

г) Метиловый эфир
2-/N-/пентаноил/-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/аминогруппа-3-нитробензойной кислоты

300 mg /2,85 ммоль/ соединения из примера 1d/, 1,03 g соединения из примера 2c) и 400 mg K_2CO_3 подвергают взаимодействию согласно способу, указанному в примере 1f). Получают 520 mg целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE /Hep 1:1/ 0,2

MS/FAB/ 559 /M + H/

е) Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

400 mg /0,71 ммоль/ Соединения из примера 2d подвергают взаимодействию по способу, указанному в примере 1g/. После осаждения из метанола посредством диэтилового эфира получают 250 mg целевого соединения.

Температура плавления: 217 220 °C
(разложение)

Rf / SiO_2 , EE-Hep 9/1/ 0,5

MS /DCI/ 511 /M + H/

ж) 2-н-Бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

230 mg /0,45 ммоль/ Соединения из примера 1e/ омыляют согласно способу, указанному в примере 1h. Получают 117 g целевого соединения в виде кристаллов белого цвета.

Температура плавления: 202-204 °C.

Rf / SiO_2 , EE/ CH_3OH 2/1 0,1

25 MS /FAB/ 469 /M + H/.

Пример 3

2-Н-бутил-1-//3-карбокси-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

а) Этиловый эфир
7-метил-2-фенил-имидазол(1,2-а)-пиридин-3-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают в соответствии со способом, описанным в примере 2b, из соединения которое указано в примере 2a, и 2-амино-4-метилпиридинида.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 2:1 0,2

/DCI/ 282 /M + H/.

б) /Этиловый эфир
7-бромометил-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-3-карбоновой кислоты.

Получение этого соединения осуществляется по способу, указанному в примере 2 c/; при этом из 2 g /7,11 ммоль/ соединения из примера 3a получают 510 mg целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 1:2/ 0,2

MS /FAB/ 360, 362 /M + H/.

в) Метиловый эфир
2-/N-/пентаноил/-//3-этоксикарбонил-2-фенил-имидазол/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/амино-3-нитробензойной кислоты

Получение этого соединения осуществляется согласно способу примера 1f/. Из 435 mg /1,55 моль/ соединения из примера 1d/ и 558 g соединения из примера 3b получают 550 mg целевого соединения.

Rf / SiO_2 , EE/Hep 2:1/ 0,2

Ms /DCI/ 560 /M + H/.

г) Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//3-этоксикарбонил-2-фенилимидаzo/1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты.

Это соединение получают согласно указанному в примере 1g) способу; при этом из 380 mg (0,68 ммоль) соединения из примера 3c получают 102 mg целевого соединения в виде кристаллического остатка светло-бежевого цвета.

Температура плавления: 185-187 °C

RU 2076105 C1

- Rf /SiO₂, EE/Hep 1:1/ 0,2
MS /FAB/ 512 /M + H/
e)
2-н-Бутил-1-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-
а/пиридин-7-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-
карбоновая кислота
Получение этого соединения
производится согласно способу, указанному в
примере 1h). Из 45 мг (0,99 ммоль)
соединения из примера 3d) получают 31 мг
целевого соединения.
Температура плавления: > 260°C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH/ 0,1
MS/FAB/470 /M + H/
Пример 4
2-н-Бутил-3-/2-карбокси-3-хлор-бензо/b/тио-
фен-6-ил/метил/-3Н- имидазо/4,5-b/пиридин
а) 2-н-Бутил-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
10 г (91,6 ммоль) 2,3-Диаминопиридина и
27,4 г валерановой кислоты перемешивают в
течение 18 ч при температуре 170°C. После
окончания реакции разбавляют с помощью
100 мл CH₂Cl₂, промывают насыщенным
раствором NaHCO₃, водой, и насыщенным
NaCl раствором, высушивают над Na₂SO₄ и
концентрируют. Хроматография на SiO₂ с
помощью ЕЕ/Hep 20:1 дает 9,7 г целевого
соединения.
Температура плавления: 103 °C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,3
MS/DCI/ 176/ M + H/
b)
2-н-Бутил-3-/3-хлор-2-метоксикарбонил-бенzo-
/b/
тиофен-6-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
300 мг 0,94 /ммоль/ Соединения из
примера 1e/ и 175 мг соединения из примера
4a/ перемешивают с 552 мг K₂CO₃ в 10 мл
ДМФ в течение 8 ч при комнатной
температуре. Концентрируют досуха остаток,
обрабатывают ЕЕ, ЕЕ-раствор промывают
водой, разбавленным раствором KHSO₄,
насыщенным раствором NaHCO₃ и
насыщенным раствором NaCl, высушивают
над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография
на SiO₂ посредством ЕЕ/Hep 1:1 дает 130 мг
целевого соединения в виде порошка
слабо-желтого цвета.
Температура плавления: 127 129 °C.
Rf/SiO₂, EE/Hep 1:1/ 0,2
MS /DCI/ 414 /M + H/
c)
2-н-Бутил-3-/2-карбокси-3-хлор-бензо/b/тиофе-
н-6-ил/метил/-3Н-имидазо/ 4,5-b/пиридин
117 мг /0,28 ммоль/ Соединения из
примера 4b/ вводят во взаимодействие по
способу, указанному в примере 1h. Получают
107 мг целевого соединения в виде порошка
белого цвета.
Температура плавления: > 260°C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 2:1/ 0,3
MS /FAB/ 400 /M + H/
Пример 5
2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/
1,2-а/пиридин-7-
ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
а)
2-н-Бутил-3-/3-этоксикарбонил-2-фенил-имид-
азо/1,2-/a/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пириди-
н
Целевое соединение получают согласно
способу, указанному в примере 4b, /из
соединений примеров 2С и 4a/.
- MS /DCI/ 454 /M + H/
b/
2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-
а/пиридин-7-ил/
метил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
5 Целевое соединение получают согласно
способу, указанному в примере 1h, /из
соединения примера 5a/.
- MS /FAB/ 426 /M + H/
Пример 6
2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/
1,2-а/пиридин-7-ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-
b/пиридин
a)
2-н-Бутил-3-/3-этоксикарбонил-2-фенил-имид-
азо/1,2-пиридин-7-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-
b/пиридин
15 Это соединение получают из соединений
примеров 3b /и 4a/ по способу примера 4b/.
- MS /DCI/ 455 /M + H/
b)
- 2-н-Бутил-3-/3-карбокси-2-фенил-имидазо/1,2-
а/пиридин-7-
ил/-метил/-3Н-имидазо/4,5-пиридин
20 Целевое соединение получают из
соединения примера 6a согласно реакции
взаимодействия, описанной в примере 1h.
- MS /FAB/ 427 /M + H/
Пример 7.
2-н-Бутил-3-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетра-
зол-5-ил/-имидазо/4,5-b/
пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-b/пиридин
a)
2-4-Метил-фенил/-имидазо/4,5-a/пиридин
8,6 г (91,4 ммоль) 2-Аминопиридина и 7,7
г (45,7 моль) хлорметил-p-толилкетона
/полученного согласно Chem.lett. 1990,
1125-1128/ перемешивают в течение 45 мин
35 при температуре 130°C. После этого
реакционный раствор разбавляют с помощью
CH₂Cl₂, промывают водой и насыщенным
раствором NaCl, высушивают над MgSO₄ и
концентрируют. Хроматография на
SiO₂ посредством ЕЕ/Hep 4:1 1:1 дает 6,8 г
целевого соединения.
Температура плавления: 142 144 °C
Rf /SiO₂/, EE/Hep 1:1/ 0,2
MS (DCI) 209 /M + H/
b/
45 3-Формил-2-/4-метил-фенил/имидаzo/4,5-a/пи-
ридин.
21 мл /0,27 моль/ ДМФ в 60 мл
CH₂Cl₂ при 0°C смешивают с 3,6 мл POCl₃,
реакционный раствор помешивают в течение
50 30 минут при комнатной температуре, и при
0 °C при капывают раствор 6,8 г /32,7 ммоль/
соединения из примера 7a/ соединения из
примера 7a/. Через 2 ч перемешивания при
60 °C осуществляют концентрирование,
остаток смешивают с раствором 20 г NaOH в
55 200 мл H₂O, перемешивают в течение 1 ч при
температуре кипения с обратным
холодильником и отсасывают осадок,
выпавший после охлаждения на ледяной
бане. Переизристаллизация из этанола дает
60 5,5 г целевого соединения.
Температура плавления: 168-171 °C
Rf /SiO₂, EE/Hep 8:2/ 0,4
MS /DCI/ 237/ M + H/
c)
3-Оксимино-2-/4-метил-фенил/-имидаzo/4,5-a/
пиридин

RU 2076105 C1

R U 2076105 C1

2 г /8,47 ммоль/ Соединения примера 7b/ в 30 мл метанола смешивают с раствором 883 мг гидроксиламин гидрохлорида и 1,04 г ацетата натрия в 65 мл воды. Реакционный раствор перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и 1 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Метанол удаляют в ротационном испарителе, затем разбавляют водой, и выпавший после охлаждения осадок отсасывают. После высушивания над P_2O_5 в высоком вакууме получают 2,04 г целевого соединения. Температура плавления: 202-206 °C

Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 1:1/ 0,3

MS/DCI/ 252 /M + H/

d/

/3-Циано-2-/4-метил-фенил/имидазо/4,5-а/пир идин

2,1 г /9,0 ммоль/ Соединения из примера 7c/ при охлаждении льдом вносят порциями и при перемешивании в 45 мл тионилхлорида, и реакционный раствор перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре. Тионилхлорид дважды отгоняют из толуола, остаток обрабатывают ЕЕ, ЕЕ раствор промывают насыщенным раствором Na₂CO₃ и насыщенным раствором NaCl, высушивают над MgSO₄ и концентрируют. Перекристаллизация из дихлорэтанового эфира /ЕЕ дает 1,9 г целевого соединения.

Температура плавления: 133-144 °C.

Rf /SiO₂, ЕЕ/Нер 1 1/ 0,2

MS/DCI/ 234 /M + H/

e/

2-/4-Бромметил-фенил/-3-циано-имидазо/4,5-а /пиридин

Получение этого соединения осуществляется по способу, указанному в примере 1e. Из 1,7 г соединения из примера 7d получают 1,73 г целевого соединения.

Температура плавления: 182-186 °C.

Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 1:1 0,2

MS/SCI/ 312 /314 / M + H/

f/

2-н-Бутил-3-/3-циано-2-/4-метилфенил/-имида зо/4,5-а/ пиридинил/-3Н имидазо/4,5-б/пиридин

Целевое соединение получают из соединений примеров 4a и 7e/ в соответствии со способом, указанным в примере 4b/.

Ms /DCI/ 407 /M + H/

g/

2-н-Бутил-3-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетразол-5-ил/имидазо/4,5-а/ пиридинил/-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин

210 мл /0,51 ммоль/ Соединения из примера 7f/ перемешивают в 5 мл толуола с 308 мг триметилцинназида в течение 3 дн при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционный раствор разбавляют 4 мл эфира и после добавлением 7 мл насыщенного раствора KF и 0,2 мл раствора HF₄ /50%-ного перемешивают в течение 2 дн при комнатной температуре. Разбавляют посредством ЕЕ, фильтруют, отделяют органическую fazу фильтрата, промывают с помощью H₂O и насыщенного раствора NaCl высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ посредством ЕЕ/CH₃OH 3:1 дает 110 мг целевого соединения.

MS /FAB/ 450 /M + H/.

Пример 8.

2-н-Бутил-1-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетра зол-5-ил/- имидазо/4,5-а/пиридинил/-1Н-бензимидазол-7 -карбоновая кислота

a) Метиловый эфир
2-/N-/н-пентаноил/-3-циано-2-/4-метилфенил/и мидазо/4,5-а/пиридинил/-амино-3-нитро-бен зойной кислоты

Это соединение получают из соединений, указанных в примерах 1d и 7e/, в соответствии со способом, приведенным в примере 1f/. При этом из 730 мг /2,34 ммоль/ соединения из примера 7e/ и 655 мг /2,34 ммоль/ соединения из примера 1d/ получают 988 мг целевого соединения.

Температура плавления: 128-131 °C

Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 8:2/ 0,3

MS/DCI/ 512 /M + H/

b/ Метиловый эфир
2-н-бутил-1-/3-циано-2-/4-метилфенил/-имидаз о/4,5-а/пиридинил/-1Н-бензимидазол-7-карбон овой кислоты

Целевое соединение получают из соединения примера 8a/ согласно способу, указанному в примере 1g/.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5/ 0,2

MS/DCI/ 464 /C + H/

c/ Метиловый эфир
2-н-бутил-1-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н-тетразол-5-ил/имидазо/4,4-а/ пиридинил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

157 мг /0,34 ммоль/ Соединения из

примера 8b/ вводят во взаимодействие по способу, указанному в примере 7g/; получают 88 мг целевого соединения.

Температура плавления: 120-155 °C

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₂OH 8:2/ 0,3

MS/FAB/ 507 /M + H/

d/

2-н-Бутил-1-/2-/4-метилфенил/3-/1Н-тетразол-5-ил/-имидазо /4,5-а/пиридинил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения примера 8b/ по способу, приведенному в примере 1h/.

Rf/SiO₂ CH₂Cl/CH₃OH/CH₃COOH/H₂O

20:15:2:4 0,8 /// MS/FAB/ 493 /M + H/

Пример 9

5,7-Диметил-2-этил-3-/2-карбокси-3-хлор-б ензо/b/тиофен-6-ил/-метил/3Н-имидазо/4,5-б/p иридин

a/

5,7-Диметил-2-этил-3-/3-хлор-2-метоксикарбо нил-бензо/b/

тиофен-6-ил/метил/3Н-имидазо/4,5-б/пиридин 500 мг /2,8 ммоль/

5,7-Диметил-2-этил-3Н-имидазол/4,5-б/ пиридина/известного из ЕР-А 400 974/ в атмосфере аргона в 10 мл abs. ДМФ смешивают со 165 мг NaN /50%-ный/; к реакционному раствору через 30 мин перемешивания, добавляют 900 мг /2,8

ммоль/ соединения из примера 4b/, и в течение 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакционный раствор

смешивают с водой, экстрагируют посредством ЕЕ, объединенные ЕЕ-экстракти промывают водой и насыщенным раствором NaCl, высушивают над MgSO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ с помощью ЕЕ/CH₃OH 15:1 дает 700 мг целевого соединения.

- Rf/SiO₂, EE/CH₃ 15:1/ 0,3
MS/DCI/ 414 /M + H/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-/2-карбокси-3-хлор-бенз
o/b/тиофен-6-ил-метил/-3Н-имидаzo/4,5-b/пири
дин
680 мг /1,64 ммоль/ Соединения из
примера 9a превращают согласно способу,
указанному в примере 1L. Получают 570 мг
целевого соединения.
MS /DCI/ 400 /M + H/
Пример 10
5,7-Диметил-2-этил-3-/3-карбокси-2-фенил
-имидаzo/1,2-a/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидаzo/4,5-b/пириди
н
a/
5,7-Диметил-2-этил-3-/3-этоксикарбонил-2-фе
нил-имидаzo
/1,2-a/-пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидаzo/4,5-b/п
иридин
Получение этого соединения
осуществляется аналогично указанному в
примере 9a, из
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo
/4,5-b/пиридина получается согласно ЕР-А
400 974/ и соединения из примера 2c/. Из 280
мг /0,78 ммоль/ соединения из примера 2c/
получают 160 мг целевого соединения.
Rf/SiO₂, EE / 0,2
MS/FAB/ 454 /M + H/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-/3-карбокси-2-фенил-им
идазо/1,2- a/
пиридин-7-ил/метил/-3Н-имидаzo/4,5-b/пириди
н
Целевое соединение получают из
соединения из примера 10b/ по способу,
указанному в примере 1L.
MS /FAB/ 426 /M + H/
Пример 11
5,7-Диметил-2-этил-3-/2-/4-метилфенил/-3
-1Н-тетразол-5-ил/имидаzo/
4,5-a/пиридинил/-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
a/
5,7-Диметил-2-этил-3-/3-циано-2-/4-метилфен
ил/имидаzo/
4,5-a/пиридинил/-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
a/ получается согласно ЕР-А 400 974/ и
соединения из примера 7e/
MS/DCI/ 407 /M + H/
b/
5,7-Диметил-2-этил-3-/2-/4-метилфенил/-3-/1Н
тетразол-5-ил/имидаzo/4,5-a/пиридинил/-3Н-и
мидаzo/4,5-b/пиридин
Целевое соединение получают из
соединения из примера 11a/ согласно
способу, указанному в примере 7g/.
MS/FAB/ 450 /M + H/
Пример 12
3-//2'-Аминоэтилфенил/карбониламиносул
фонил-бифенил-4-ил/-метил/-5,7-диметил-2
-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
a) Сульфонамидобромбензол
51,6 г (0,3 моль) 0-Броманилина в
атмосфере аргона добавляют к раствору,
состоящему из 100 мл концентрированной HCl
и 30 мл ледяной уксусной кислоты; при
температуре 10°C прикрепывают раствор 22,4 г
нитрита в 30 мл воды, и реакционный раствор
перемешивают в течение 60 мин при -5°C.
Полученный раствор прикрепывают к
насыщенному SO₂ раствору 7 г CuCl₂ x 2H₂O
и 0,5 г CuCl в 300 мл ледяной уксусной
кислоты, смесь через 60 мин перемешивания
при комнатной температуре выливают в
смесь, состоящую из льда/воды, экстрагируют
эфиrom, эфирные экстракты промывают
насыщенным раствором NaHCO₃ и водой,
высушивают над MgSO₄ и концентрируют.
Полученное сульфорилхлоридное
соединение в количестве 67,8 г в 500 мл
ацетона, при охлаждении, смешивают с 300
мл концентрированного аммиака. После
удаления ацетона полученную суспензию
разбавляют водой, выделившиеся кристаллы
белого цвета отсасывают, промывают H₂O, и
высушивают в высоком вакууме. Целевое
соединение без дальнейшей очистки
используют в следующей реакции.
b/
2-N,N-Диметиламиноформилсульфонамидобр
омбензол
0,236 моль Соединения из примера 12a в
150 мл абс. ДМФ с 40 мл
N,N-диметилформамиддиметилацетала
перемешивают в течение 2 ч при комнатной
температуре. Реакционный раствор выливают
в 200 мл 5%-ного раствора NaHSO₄ со льдом
1: 1/, выпавший осадок отсасывают,
промывают H₂ и высушивают в вакууме.
Получают 67 г целевого соединения.
Rf /SiO₂, EE/Hep 1:1/ 0,1
MS/DCI/ 291 /M + N/
c/
4'-Метил-бифенил-2-N,N-диметиламиноформ
илсульфонамид
К 11 г /37,9 ммоль/ соединения из примера
12b, 1 г трифенилfosсфина, 8 г Na₂CO₃ в 150
мл толуола и 40 мл H₂O добавляют, в
атмосфере аргона, сначала 420 мг
Pd/OAC/ 2, а затем 5,66 г 41,9 ммоль
/толилбороновой кислоты в 100 мл этанола.
Теперь кипятят в течение 4 ч, затем
концентрируют и обрабатывают 500 мл ЕЕ и
500 мл H₂O. Образующийся осадок
отфильтровывают, и характеризуют как
целевое соединение. ЕЕ-фазу отделяют,
высушивают над Na₂SO₄, и концентрируют.
Хроматография на SiO₂ с помощью ЕЕ дает
дальнейшее количество целевого
соединения;
Общий выход: 7,6 г
Rf/SiO₂, EE/Hep 1:1/ 0,2
MS /DCI/ 303 /M + H/
d/
4'-Бромметилбифенил-2-N,N-диметиламино-ф
ормилсульфонамид
Целевое соединение получают из
соединения 12 с /по способу примера 1k/. При
этом из 3,8 г /13,5 ммоль/ соединения 12 с
получается 1,2 г целевого соединения.
Rf/SiO₂, EE/Hep 2:1/ 0,2
MS/DCI/ 381 /383/ M + H/
e/
5,7-диметил-3-//2'-N,N-диметиламиноформилс
ульфонадобифенил-4-ил
-метил/2-этил-3Н-имидаzo-4:5-o/пиридин
Целевое соединение получают из
соединения примера 12d и
5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-o/пиридин
а по способу примера 9a. Из 3,2 г соединения
12d получают 1,1 г целевого соединения;
Rf/SiO₂, EE/CH₃ 10:1/ 0,2
MS/FAB/: 476 /M + H/

RU 2076105 C1

RU 2076105 C1

- f/**
/5,7-Диметил-2-этил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил/метил/ 3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 0,6 г /1,26 ммоль/ Соединения из примера 12e /кипятят/ с обратным холодильником в 20 мл этанола с 10 мл концентрированного раствора HCl в течение 45 мин. Этanol удаляют в вакууме, нейтрализуют посредством насыщенного NaHCO₃, с помощью раствора NaHSO₄ устанавливают pH приблизительно 5-6 и экстрагируют посредством ЕЕ. ЕЕ-фазу высушивают /Na₂SO₄ и концентрируют, причем получают 380 мг целевого соединения.
 Rf/SiO₂, ЕЕ/Нер 5:1/ 0,5
 MS/FAB/ 421 /M + H/
g/
5,7-Диметил-2-этил-3-//2'-этоксикарбониламиносульфонилбифенил-4-ил/метил/3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 0,52 г /1,2 ммоль/ Соединения из примера 12 f и 340 мг K₂CO₃ в атмосфере аргона в 10 мл безводного ДМФ вместе 266 мг /2,4 ммоль/ этилового эфира хлормуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смешивают с 10%-ным раствором NaHSO₄, экстрагируют с помощью ЕЕ и органическую фазу высушивают над MgSO₄. Концентрирование и хроматография на SiO₂ с помощью ЕЕ как элюента дает 250 мг целевого соединения.
 Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2
 MS/FAB/ 493 /M + H/
h/
3-//2'-Аминоэтилфенил/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил//5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 80 мг /0,16 ммоль/ Соединения из примера 12g и 50 мкп фенилэтамина кипятят с обратным холодильником в 5 мл абс. толуола в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. После концентрирования и хроматографии на SiO₂ посредством ЕЕ/CH₃OH 10: 1 получают 70 мг целевого соединения, после сушки вымораживанием, в виде аморфного порошка.
 Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₂OH 10:1/ 0,4
 MS/FAB/ 568 /M + H/
 Пример 13
3-//2'-Аминометилциклогексил-/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил//5,7-ди-метил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения из примера 12g и циклогексилметиламина; получают из 80 мг /0,16 ммоль/ соединения из примера 12 g/ 90 мг целевого соединения после сушки вымораживанием в виде аморфного твердого вещества.
 Rf/SiO₂, ЕЕ 0,3
 MS/FAB/ 560 /M + H/
 Пример 14
3-//2'-Диметиллиламино/карбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил//5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 Целевое соединение получают согласно способу примера 12h из соединения из примера 12g и диметиламина. Получают 60 мг целевого соединения из 80 мг/0,16 ммоль/соединения примера 12g) в виде аморфного твердого вещества.
 Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 10:1/ 0,2
 MS/FAB/ 544 /M + H/
 Пример 15.
3-//2'-N,
N-Диметилоксикарбонил-аминосульфонил-бифенил-4-ил/метил//5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 100 мг /0,23 ммоль/ Соединения из примера 12f в 10 мл абс. ДМФ в атмосфере аргона с 66 мг /0,46 ммоль/ K₂CO₃ и 57 мг (0,47 ммоль) аллилового эфира хлормуравьиной кислоты кипятят в течение 45 мин. После концентрирования, обработки ЕЕ, промывки ЕЕ-фазы посредством 10%-го раствора Na₂HSO₄, высушивания /MgSO₄/ и хроматографии на SiO₂ посредством ЕЕ получают 70 мг целевого соединения после сушки вымораживанием.
 Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,6
 MS/FAB/ 589 /M + H/
3-//2'-N,
N-Дибензилоксикарбонил/аминосульфонил-бифенил-4-ил//5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 Это соединение получают согласно способу примера 15 из соединения примера 12f и бензилового эфира хлормуравьиной кислоты. Из 100 мг /0,23 ммоль/ соединения 12f получают 70 мг целевого соединения.
 Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2
 MS/FAB/ 689 /M + H/
 Пример 17
3-//2'-Циклогексилметоксикарбонил/аминосульфонил-бифенил-4-ил//5,7-диметил-2-этил-3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 Целевое соединение получают из соединения примера 12f и циклогексилметилового эфира хлормуравьиной кислоты по способу примера 15, причем амид и эфир используют однако в эквимолярном соотношении.
 Rf/SiO₂; метил-трет.-бутиловый эфир/ 0,2
 MS/FAB/ 561 /M + H/
 Пример 18
5,7-Метил-2-этил-3-//2'-этоксикарбонил/аминосульфонил-бифенил-4-ил/метил//3Н-имидаzo/4,5-b/пиридин
 Целевое соединение получают из соединения примера 12 и этилового эфира хлормуравьиной кислоты по способу примера 17.
 Rf/SiO₂, ЕЕ/ 0,2
 MS/FBA/ 493 /M + H/
 Пример 19
2-н-Бутил-1-//2'-этоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимиазол-7-карбоновая кислота
 a/ Метиловый эфир 2-N-/n-пентаноил/-2'-N,N-диметиламиноформ

RU 2076105 C1

RU 2076105 C1

илсульфонамидо-бифенил-4-ил/
метил/амино-3-нитро-бензойной кислоты
7,9 г /28,2 ммоль/ Соединения из примера
1d перемешивают с 10,7 г /28,2 ммоль/ соединения из примера 12 d и 11,7 г /84,6
ммоль/ K_2CO_3 в 200 мл абс. ДМФ в течение
24 ч при комнатной температуре. После этого
концентрируют досуха, остаток обрабатывают
EE, EE-раствор трижды промывают с
помощью H_2O , 1 раз раствором
 $KHSO_4$ /25%-ным/ однократно насыщенным
раствором $NaHCO_3$ и один раз насыщенным
раствором $NaCl$, высушивают над $MgSO_4$ и
концентрируют. Маслянистый остаток дает
после кристаллизации из EE/
дизопропиловый эфир, 7,9 г целевого
соединения. Хроматография
концентрированного маточного раствора на
 SiO_2 с помощью н-гептан /EE (2/3) дает еще
2,54 г целевого соединения.

Температура плавления: 148 152 °C.

Rf/ SiO_2 , н-гептан /EE 2:8/ 0,33

MS /FAB/ 581 /M + H/

b/ Метиловый эфир
2-/N-/n-пентаноил/-//2'-N,N-диметиламинофор
милсульфонамидо-бифенил-4-ил/
метил/амино-/3-амино-бензойной кислоты
10,4 г /17,9 ммоль/ Соединения из примера
19a гидрируют в 800 мл метанола в течение 3
ч в присутствии никеля Ренея. Катализатор
отфильтровывают, фильтрат концентрируют
досуха, остаток высушивают в высоком
вакуме. Получают 9,9 г целевого соединения
в виде аморфной пены.

Rf/ SiO_2 , CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5/ 0,3

MS /FAB/ 551 /M + H/

c/ Метиловый эфир
2-n-бутил-1-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил/m
етил/-1Н-бензимидаэозол -7-карбоновой
кислоты

9,8 г /17,8 ммоль/ Соединения из примера
19h перемешивают в 180 мл метанола с 90 мл
концентрированной соляной кислоты в
течение 3 ч при температуре кипения с
обратным холодильником. Растворитель
выпаривают, в оставшемся растворе
устанавливают с помощью 6Н раствора $NaOH$
рН приблизительно 5-6, водный раствор
трижды экстрагируют посредством CH_2Cl_2 ,
объединенные органические фазы
промывают насыщенным раствором $NaCl$ и
высушивают над $MgSO_4$. Перекристаллизация
из EE дает 8,16 г целевого соединения в виде
кристаллов белого цвета.

Температура плавления: 192 195 °C

Rf/ SiO_2 , EE/n гептан 8:2/ 0,38

MS/FAB/ 478 /M + H/

Альтернативно целевое соединение
получают также из соединения примера 19a
по этому способу. При этом получают из 100 мг
/0,19 ммоль/ соединения из 19a 60 мг
целевого соединения.

d/ Метиловый эфир
2-n-бутил-1-//2'-диметиламиноформилсульфо
намидо-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензимидаэозол
-7-карбоновой кислоты

150 мг /0,18 ммоль/ Соединения из
примера 19b в атмосфере аргона в 10 мл
смеси изопропанол /EE/ /1:1/ с 10 мл
насыщенного HCl EE-раствора оставляют
стоять в течение ночи при комнатной
температуре. Концентрируют, остаток
обрабатывают CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 -фазу

промывают насыщенным раствором
 Na_2CO_3 водой и насыщенным раствором
 $NaCl$ и высушивают над $MgSO_4$.
Концентрирование и сушка в высоком вакууме
дает 138 мг целевого соединения в виде
аморфной пены

Rf/ SiO_2 , CH_2Cl/CH_3OH 95:5/ 0,5

MS /FAB/ 533 /M + H/

e/ Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//2'-этоксикарбониламиносульфон
илбифенил-4-ил/-1Н-бензимидаэозол-7-карбонов
ой кислоты

3,25 г /6,81 ммоль/ Соединения из примера
19c и 170 мл /1,36 ммоля/ DMAP в 12 мл абс.
пиридина в атмосфере аргона при 0 °C
смешивают с 1,53 г /13,6 ммоль/ трет.-
бутилата калия и через 10 мин
перемешивания при той же температуре
смешивают с 0,65 мл /6,81 ммоль/ этилового
эфира хлормуравиной кислоты.
Перемешивают в течение ночи при комнатной
температуре. После этого в растворе при
охлаждении льдом устанавливают кислую
реакцию с помощью 25% -го раствора
 $KHSO_4$ и многократного экстрагируют с
помощью EE. Объединенные органические
фазы промывают насыщенным раствором
 $NaCl$, высушивают над $MgSO_4$ и
концентрируют. Хроматография на
 SiO_2 посредством

$CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ 9:1:0,1/ дает 1,8 г
целевого соединения в виде аморфной пены.
Rf/ SiO_2 ; $CH_2Cl_2/ CH_3OH/CH_3COOH$ 9:1:0,2/
0,71

MS /FAB/ 550 /M + H/

f/

2-N-Бутил-1-//2'-этоксикарбониламиносульфон
ил-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензимидаэозол-7-
карбоновая кислота

Получение целевого соединения из
соединения примера 19e осуществляется по
способу, указанному в примере 1h.

Rf/ SiO_2 , $CH_2Cl_2/CH_3OH/CH_3COOH$ 9:1:0,2/
0,64

MS /FAB/ 536 /M + H/

Пример 20

2-n-Бутил-1-//2'-н-пропиламинокарбониламин
иносульфонил-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензи
мидаэозол-7-карбоновая кислота

a/ Метиловый эфир
2-n-бутил-1-//2'-н-пропиламинокарбониламино
сульфонил-бифенил-4-ил/
метил/-1Н-бензимидаэозол-7-карбоновой кислоты

100 мг /0,21 ммоль/ Соединения из
примера 19 c в 8 мл абс. ацетона с 90 мг
/0,6 ммоль/ K_2CO_3 в 24 мкл /0,25 ммоль/
н-пропилизоцианата в течение 2 ч кипятят с
обратным холодильником. После охлаждения
в растворе в результате добавления 2 НHCl
устанавливают pH приблизительно 1, и
многократно экстрагируют посредством
 CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы
промывают один раз с помощью H_2O и один
раз насыщенным раствором $NaCl$,
высушивают над $MgSO_4$ и концентрируют.
Перекристаллизация из EE дает 107 мг
целевого соединения.

Температура плавления: 150-152 °C.

Rf/ SiO_2 ; $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ 9:1:0,2/ 0,24

MS /FAB/ 563 /M + H/

b/
2-n-Бутил-1-//2'-н-пропиламинокарбониламино
сульфонил-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензими

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

C 1 0 5 1 0 6 1 0 5 C 1

дазол-7-карбоновая кислота

Целевое соединение получают из соединения из примера 20а по способу, указанному в примере 1h. Из 38 мг /0,07 ммоль/ соединения примера 20 а получают 30 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

Rf /SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,2

MS /FAB/ 549 /M + H/
Пример 21

2-н-Бутил-1-//2'-изопропиламинокарбонила миносульфонил-бифенил-4-ил/-метил/-1Н-бенз имидазол-7-карбоновая кислота

206 мг /0,38 ммоль/ Соединения из примера 19e в 50 мл толуола вводят во взаимодействие с 5 мл изопропиламина в течение 8 ч в автоклаве при температуре 80 °C. Реакционный раствор концентрируют, а остаток хроматографируют на SiO₂ с помощью CH₂Cl₂/CH₃OH/ 95:5/. Получают 38 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

Ms /FAB/ 549 /M + H/
Пример 22

2-н-Бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламин осульфонил-бифенил-4-ил/-метил/-1Н-бензим иазол-7-карбоновая кислота a/ Метиловый эфир 2-н-бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламиносу льфонил-биофенил-4-ил/-метил-1Н-бензимиазол-7-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения из примера 19 с по способу примера 20 а при применении аллилизоцианата вместо н-пропилизоцианата. Из 150 мг /0,31 ммоль/ соединения из примера 19c получают 136 мг целевого соединения.

Температура плавления: 142-145 °C.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 9:1:0,2/ 0,19
MS/FAB /561/ M + H/

b/

2-н-Бутил-1-//2'-аллиламинокарбониламиносу льфонил-бифенил-4-ил/- метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Получение этого соединения осуществляется по способу примера 1h и из 123 мг /0,22 ммоль/ соединения из 22 а получают 73 мг целевого соединения.

Температура плавления: 220 °C

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35

MS /FAB/ 547 /M + H/
Пример 23

2-н-Бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-4-ил/-метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

a/ Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносу льфонил-бифенил-4-ил/-метил-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения, указанного в примере 19с, путем взаимодействия с этилизоцианатом по способу примера 20 а.

Температура плавления: 182 °C.

Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 9:1:0,2/ 0,22
MS /FAB/ 549 /M + H/

b/

2-н-Бутил-1-//2'-этиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил/-1Н-бензимидазол-7-карбоновая кислота

Это соединение получают из соединения из примера 23 а по способу, приведенному в примере 1h.

Температура плавления: > 220 °C
Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃COOH 9:1:0,2/ 0,35
MS/FAB/ 535 /M + H/

Пример 24

2-н-Бутил-1-//2'-циклогексилметиламинока рбониламиносульфонил -бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-кар боновая кислота

a/ Метиловый эфир
2-н-бутил-1-//2'-циклогексилметиламинока рбониламиносульфонил
-бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-кар боновой кислоты

139 гм /0,29 ммоль/ Соединения из примера 19c в атмосфере аргона в 2 мл абс. ДМСО с 35 мг /0,08 ммоль/ измельченного в порошок NaCN и 67 мг /0,32 ммоль/ 2,2,2-трихлоро-N-циклогексилметил-ацетамида /полученного из циклогексилметиламина и трихлорацетилхлорида/перемешивают в

течение 30 мин при 80 °C. Реакционный раствор выливают на лед, подкисляют с помощью 2н HCl и выпавший осадок отсасывают. После перекристаллизации из ЕЕ получают 69 мг целевого соединения.

Температура плавления: 158-161 °C
Rf/SiO₂, n-гептан/ЕЕ/ 2:8/ 0,23

MS /FAB/ 575 /M + H/

b/

2-н-Бутил-1-//2'-циклогексилметиламинока рбониламиносульфонил -бифенил-4-ил/метил-1Н-бензимидазол-7-кар боновая кислота

Целевое соединение получают из соединения примера 24 а по способу, указанному в примере 1h.

Температура плавления: 234-236 °C
Rf/SiO₂, CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:0,2/

40 0,28

MS /FAB/ 561 /M + H/

Пример 25

2-н-Бутил-3-//2'-этоксикарбониламиносуль фонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо-/4,5-b / /5,4-b/-пиридин a/ 2-н-Бутил-3-//2'-N, N-диметиламиноформилсульфонамидо -бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо-/4,5-b/ /5,4-b/-пиридин

Целевое соединение получают из соединений, указанных в примерах 4 а и 12 d по способу, описанному в примере 4 b. Очистка осуществляется путем хроматографии на SiO₂ с помощью ЕЕ/CH₃OH 20:1 как растворителя и кристаллизации из ЕЕ/дизопропилового эфира. Температура плавления: 205-211 °C.

Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,15

MS /FAB/ 476 /M + H/

b/

2-н-Бутил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил/м етил-3Н-имидазо-/4,5-b/ / /5,4-b/-пиридин

Это соединение получают из соединения примера 25 а по способу примера 19 с и хроматографией на SiO₂ с помощью ЕЕ/CH₃OH 20:1 как растворителя.

Rf/SiO₂, ЕЕ/CH₃OH 20:1/ 0,39

MS /FAB/ 421 /M + H/

- c/ 2-н-Бутил-3-//2'-этоцикарбонилсульфонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-б/ / /5,4-б/ пиридин*
- 1 г /2,38 ммоль/ Соединения из примера 25b/ в атмосфере аргона в 25 мл абс. диметоксистана с 1 г активированного /сушка в высоком вакууме при 150°C 3 ч/ молекулярного сита 4 α , 0,66 г K₂CO₃ и 232 мкл этилового эфира хлормуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения смешивают со 100 мл 10%-го раствора K₂HPO₄/рН приблизительно 4/, трижды экстрагируют с помощью ЕЕ, объединенные ЕЕ экстракты высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂/EE/CH₃OH 20:1/ дает 0,5 г целевого соединения.
- Температура плавления: 172 °C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,3
MS/FAB/ 493 /M + H/
Пример 26
2-н-Бутил-3-//2'-изопропиламинокарбонила миносульфонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазо/4,5-б/ / /5,4-б/пиридин
- Целевое соединение получают из 100 mg /0,2 ммоль/ соединения из примера 25 с после кипячения обратным холодильником в течение 3 ч с 209 мкл /2,44 ммоль/ изопропиламина в 5 мл толуола, концентрирования и хроматографии на SiO₂ (EE) с выходом 45 mg.
- Температура плавления: 113-114 °C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,36
Ms /FAB/ 506 /M + H/
Пример 27
2-н-Бутил-3-//2'-аллиламинокарбонилсульфонил-бифенил-4-ил-/метил-3Н-имидазо/4,5-б // /5,4-б/пиридин
- Целевое соединение получают путем взаимодействия соединения, примера 25 b/ с аллилизоцианатом аналогично способу, описанному в примере 20 a.
- Температура плавления: 121 °C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1/ 0,26
MS/FAB/ 504 /M + H/
Пример 28
2-н-Бутил-3-[(2'-н-пропиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/-метил]-3Н-имидазо/4,5-б/ / /5,4-б/ пиридин
- 150 mg /0,3 ммоль/ соединения примера 25c/ в 5 мл толуола с 295 мкл /3,6 ммоль/ н-пропиламина кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч.
- Осуществляют концентрирование и остаток подвергают хроматографии на SiO₂ /EE/. Получают 90 mg целевого соединения.
- Температура плавления: 137 138 °C.
Rf/SiO₂, EE/ 0,2
MS /FAB/ 506/ M + H/
Пример 29
2-н-Бутил-3-//2'-бензилоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-3Н-имидазол-4,5-б/ / /5,4-б/ пиридин
- Целевое соединение получают из соединения из примера 25 b и бензилового эфира хлормуравьиной кислоты по способу, описанному в примере 25 c.
- Температура плавления: 85 °C
Rf/SiO₂, EE/CH₃OH 20:1 0,29
MS /FAB/ 555 /M + H/
- Пример 30
2-Этил-7-метил-3-//2'-н-пропиламинокарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил/метил-имидазо/4,5-б/пиридин
- 10 2-Этил-7-метил-3Н-имидазо/4,5-б/пиридин 10 г /65,3 ммоль/ подвергают гидрированию в 40 мл тетрагидрофурана и 40 мл метанола в присутствии никеля Ранея. Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют, остаток смешивают с этанольным раствором HCl и осадившийся 2,3-диамино-4-метил-пиридин-гидрохлорид отсасывают. 7 г этого гидрохлорида растворяют в 57 г полифосфорной кислоты /из 28,5 г P₂O₅ и 28,5 г H₃PO₄ /85-ной/, смешивают с 1,26 мл пропионовой кислоты и раствор перемешивают в течение 2 ч при температуре 100°C. После охлаждения выливают в ледяную воду, подщелачивают в результате добавки Na₂CO₃ и многократно экстрагируют с помощью ЕЕ. Объединенные ЕЕ-фазы промывают насыщенным раствором NaCl высушивают над Na₂SO₄, концентрируют и остаток хроматографируют на SiO₂ /EE/ CH₃OH 5:1/. Получают 4,2 г целевого соединения.
- Rf/SiO₂, EE/CH₃ 5:1/ 0,4
MS /DCI/ 162 /M + H/
b/
- 30 3-//2'-N,N-Диметиламиноформилсульфонамид о-бифенил-4-ил/метил-/-2-этил-7-метил-имидаzo/4,5-б/пиридин 3,1 g /19,26 ммоль/ Соединения из примера 30 a и 9,15 g /19,26 ммоль/ соединения из примера 12 d /75%-ный/ в 200 мл абс. ДМФ в присутствии 2,6 g /19,6 ммоль/ K₂CO₃ перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель затем удаляют, остаток обрабатывают CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ раствор промывают водой, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют. Хроматография на SiO₂ /EE/ CH₃OH /20:1/ дает 2,8 г целевого соединения. Температура плавления: 168 170°C.
Rf/EE/CH₃OH 20:1/ 0,13
MS /FAB/ 462 /M + H/
c/
- 35 2-Этил-7-метил-3-//2'-сульфонамидобифенил-4-ил-/метил-имидазо /4,5-б/пиридин 2,8 g /6,06 ммоль/ Соединения из примера 30b переводят в целевое соединение (2,2 г) согласно способу, приведенному в примере 19 c.
- 40 Температура плавления: 211-212 °C
Rf/SiO₂, EE/CP₃OH/ 0,35
MS /FAB/ 407 /M + H/
b/
- 45 2-Этил-7-метил-3-[(2'-н-пропиламинокарбониламиносульфонилбифенил-4-ил)-метил-имидазо/4,5-б/пиридин 2-Этил-7-метил-3-[(2'-н-пропиламинокарбониламиносульфонилбифенил-4-ил)-метил-имидазо/4,5-б/пиридин
- 50 Целевое соединение получают из соединения примера 30 c и н-пропилизоцианата по способу примера 20 a. Из 70 mg /0,172 ммоль/ соединения 30 c получают 43 mg целевого продукта.
- 55 Температура плавления: 215-220 °C
Rf/SiO₂, EE /CH₃ 20:1/ 0,36
MS /FAB/ 492 /M + H/
Пример 31
2-Этил-3-//2'-этиламинокарбониламиносул

RU 2076105 C1

**ьфонил
-бифенил-4-ил/метил-7-метил-имидазо/4,5-b/п
иридин**

Целевое соединение получают из соединения примера 30 с и этилизоцианата по способу примера 20 а. температура плавления: 240 245°C

Rf /SiO₂, EE / 0,14

MS /FAB/ 478 /M + H/

Пример 32

3-//2'-Аллиламинокарбониламиносульфонил
-бифенил-4-ил/метил-2-этил-7-метил-имидазо/4,
5-b/пиридин

Получение целевого соединения осуществляют путем реакции взаимодействия соединения примера 30с аллилизоцианатом по способу примера 20а.

Температура плавления: 216 219 °C

Rf/SiO₂, EE/ 0,13

MS /SAB/ 490 /M + H/

Пример 33

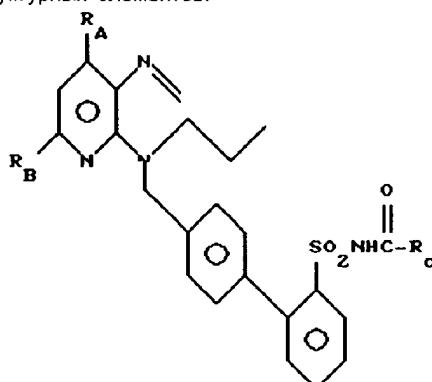
2-Этил-3-//2'-метоксикарбониламиносульфонил-бифенил-4-ил)метил-7-метил-имидазо/4,
5-b/пиридин

100 мг /0,245 ммоль/ Соединения из примера 30 с перемешивают с 171 мг /1,24 ммоля/ K₂CO₃, 62 мкл /0,62 ммоль/ диметилкарбоната и 25 мг DMAP в 10 мл диэтилгликольдиметилового эфира в течение 2 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Затем осуществляют отгонку, остаток смешивают с раствором EE/KH₂PO₄ органической фазу отделяют и дважды промывают раствором KH₂PO₄. Высушивание над Na₂SO₄, концентрирование и хроматография на SiO₂ дают 44 мг целевого соединения.

Rf/SiO₂, EE/ 0,15

MS/FAB/: 465 /M + H/.

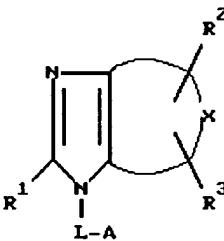
Указанные в таблице примеры формулы Y получают аналогично приведенным в примерах 1-33 методикам из описанных структурных элементов:



e

Формула изобретения:
1. Имидазо-аннелированные изо-
гетероциклы общего формулы I

RU 2076105 C1



где X - моноциклический остаток с 4 атомами в кольце, в котором одна из CH-групп может быть заменена на N;

R¹ C₁ C₇-алкил;

R² и R³ одинаковые или различные, водород, карбоксил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-алкоцикарбонил;

L C₁-C₃-алканидил;

А остаток бициклического гетероцикла с 9 атомами в кольце, содержащий 1 атом S или 1-3 атома N, замещенный остатками R⁴ и R⁵, или бифенильный остаток, замещенный одинаковыми или разными остатками R⁴ и R⁵, причем А обязательно замещен по меньшей мере одним остатком R⁵;

R⁴ галоген, 2-тетразолил, -SO₂NH₂, циано;

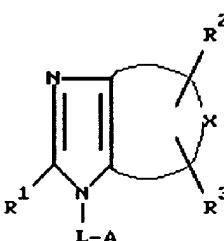
25 R⁵ водород, C₁-C₄-алкил, алкоцикарбонил, карбоксил, -SO₂-NHCONR⁶R⁷, -SO₂-NHCOOR⁷, -SO₂-N(COOR<M^>7<D>)₂,

-SO₂N=CHN(CH₃)₂, фенил, метилфенил;

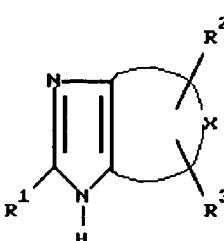
R⁶, R⁷ одинаковые или различные, водород, C₁-C₄-алкил, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-алкил,

фенил-C₁-C₄-алкил, C₂-C₆-алкенил или R⁶ и R⁷ образуют вместе с несущим их атомом азота гетероарил, который может быть частично или полностью гидрирован, а также их физиологически совместимые соли.

2. Способ получения соединения формулы



50 где радикалы принимают значения, определенные для формулы I п. 1, отличающейся тем, что соединение формулы II



55 где R¹, R², R³ имеют указанные значения, алкилируют соединением формулы III

U L A,

где А и L имеют указанные значения;

U отщепляемая группа, в случае

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

необходимости временно введенные защитные группы, снова отщепляют с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде

физиологически приемлемой соли.

3. Соединение формулы I по п. 1, проявляющее антагонистическое действие на рецепторы аngiotензина II.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

R U 2 0 7 6 1 0 5 C 1

| При- мер | R _A | R _B | R _C | Температ. плавл. °C | R _f SiO ₂ | M (FAB) (M+H) |
|-------------|------------------|------------------|----------------|------------------------|------------------------------------|------------------|
| 34 | -CH ₃ | -H | | | 0,15 (EE) | 447 |
| 35 | -CH ₃ | -H | | | 0,17 (EE) | 461 |
| 36 | -CH ₃ | H | | | 0,15 (EE) | 445 |
| 37 | -CH ₃ | -H | | | 0,3 (EE/CH3OH 20:1) | 509 |
| 38 | -CH ₃ | -H | | | 0,2 (EE) | 432 |
| 39 | -CH ₃ | -H | | | 0,22 (EE) | 508 |
| 40 | -CH ₃ | -H | | | 0,2 (EE) | 500 |
| 41 | -CH ₃ | -H | | | 0,28 (EE/CH3OH 20:1) | 474 |
| 42 | -CH ₃ | H | | | 0,16 (EE) | 472 |
| 43 | -CH ₃ | H | | | 0,18 (EE) | 486 |
| 44 | -CH ₃ | H | | | 0,3 (EE/CH3OH 20:1) | 446 |
| 45 | -CH ₃ | -CH ₃ | | 120 | 0,15 (EE) | 479 |
| 46 | -CH ₃ | -CH ₃ | | | 0,29 (EE) | 555 |
| 47 | -CH ₃ | -CH ₃ | | | 0,3 (EE) | 519 |
| 48 | -CH ₃ | -CH ₃ | | 142 | 0,28 (EE) | 507 |
| 49 | -CH ₃ | -CH ₃ | | 217 | 0,2 (EE) | 488 |
| 50 | -CH ₃ | -CH ₃ | | 205 | 0,2 (EE) | 492 |
| 51 | -CH ₃ | -CH ₃ | | 204 | 0,2 (EE) | 506 |
| 52 | -CH ₃ | -CH ₃ | | 189-191 | 0,3 (EE) | 518 |
| 53 | -CH ₃ | -CH ₃ | | 198 | 0,2 (EE) | 504 |